

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.  
Vol. 16, 1978, pp. 435–439

## Liquorbefund und Lebensalter

### Trivariate Wertung der Konzentrationen von Albumin und Immunglobulin G

Von W. Bernhardt, B. Weisner,

Neurologische Universitäts-Klinik und -Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. H. Pilz †) und

W. Rehpenning

Abteilung für medizinische Dokumentation und Statistik Hamburg-Eppendorf

(Eingegangen am 26. Januar 1978)

**Zusammenfassung:** In lumbal entnommenen Liquorproben von Referenzpersonen („Nicht-Kranken“,  $n = 326$ ) wurden bestimmt: Albumin, Immunglobulin G und das Gesamteiweiß. Die Konzentration des Gesamteiweißes nahm mit dem Lebensalter der Probanden zu ( $r = 0,319$ ); auch die Fraktionen Albumin ( $r = 0,126$ ) und Immunglobulin G ( $r = 0,144$ ) korrelierten mit dem Lebensalter. Die Konzentrationen von Albumin und Immunglobulin G korrelierten ferner eng miteinander ( $r = 0,589$ ), kenntlich an der schlanken Form der Streuungsellipse. Die Information, die in der Korrelation der Variablen Albumin und Immunglobulin G untereinander und mit dem Lebensalter enthalten war, wurde zusätzlich genutzt, um zwischen Meßergebnissen von Referenzpersonen oder Patienten zu diskriminieren. Berechnet wurde ein trivariater Referenzbereich, der mit höherer Zuverlässigkeit als die üblichen eindimensionalen Verfahren ( $\bar{x} \pm 2s$  oder Perzentile) Irrtümer der zweiten Art (Nichterkennen einer pathologischen Veränderung) verhindern kann.

#### *Laboratory findings in cerebrospinal fluid in relation to age: trivariate evaluation of albumin and immunoglobulin G concentrations*

**Summary:** In cerebrospinal fluid from controls (“non-diseased probands”,  $n = 326$ ) the following variables were determined: albumin and immunoglobulin G (by immunodiffusion) and total protein. Total protein rose in parallel with the age of the subjects ( $r = 0,319$ ); the albumin fractions ( $r = 0,126$ ) and immunoglobulin G ( $r = 0,144$ ) also correlated with age. The concentrations of albumin and immunoglobulin G were correlated even more closely ( $r = 0,589$ ), leading to a particularly slender form of the elliptic bivariate normal range. The correlation of the variables albumin and immunoglobulin G with each other and with age was drawn upon as additional information, in order to discriminate between laboratory findings from diseased and from non-diseased subjects: a trivariate area of reference (“trivariate normal range”) was calculated, which avoided errors of the second kind (diseased values not recognized) more powerfully than the usual one-dimensional ranges ( $\bar{x} \pm 2s$  or percentile).

#### Einführung

Die üblichen, eindimensionalen Normalwertbereiche ( $\bar{x} \pm 2s$ ) schließen die biologische Variabilität durch das Lebensalter ein. Wird dagegen das Lebensalter als Variable ausgesondert, so zeigt sich, daß die Ergebnisse einiger klinisch-chemischer Verfahren nicht zufällig, sondern gesetzmäßig mit dem Lebensalter zusammenhängen.

Als besonders gut untersuchte Beispiele seien genannt: Der Kreatingehalt des Harns nimmt ab während der

ersten 15 Lebensjahre, im hohen Alter nimmt er wieder zu (1, 2, 3). Die Konzentration von Calcium und anorganischem Phosphat im Serum nimmt bei Männern mit dem Lebensalter ab (4).

Der Proteingehalt des Liquor cerebrospinalis steigt mit dem Lebensalter an (5). Dieser Zusammenhang wird bisher für die Wertung von Liquorbefunden nicht genutzt. Unterschieden wird allenfalls zwischen Säuglingen und Erwachsenen (6). Man kann gelegentlich hören, daß ein Zusammenhang angenommen wird zwischen einem

leicht gegenüber der Norm erhöhten Proteingehalt des Liquors und einer altersentsprechenden Osteochondrose der Wirbelsäule.

Die Konzentrationen von Albumin und Immunglobulin G in lumbal entnommenem Liquor steigen mit dem Lebensalter an. Außerdem korrelieren die Konzentrationen dieser beiden Proteinfractionen miteinander. Für die Variablen: Lebensalter, Albumin, Immunglobulin G, wird daher die trivariate Wertung vorgeschlagen.

## Material und Methoden

### Referenzpersonen

Als Referenzpersonen ( $n = 326$ ) gelten in dieser Erhebung diejenigen stationären Patienten der Neurologischen Universitätsklinik Hamburg, bei denen sich der Verdacht auf eine neurologische Erkrankung durch eine gründliche stationäre Untersuchung nicht erhärten ließ. In diesem Rahmen wurde auch der Liquor untersucht, zum Beispiel zum Ausschluß einer Lues cerebrospinalis. Der Liquor wurde stets lumbal entnommen. Vor der Lumbalpunktion waren die Probanden nicht bettlägerig; sie haben sich nach Belieben bewegt. — In dieser Gruppe der Referenzpersonen (Tabelle 1) betrug das Lebensalter im arithmetischen Mittel 40 Jahre (Standardabweichung 15,6; Spannweite 5 bis 80 Jahre).

Die Daten wurden in der Zeit von 1973 bis 1977 gesammelt. In diesen Proben betrug die Zellzahl bis  $4 \cdot 10^6/l$ , Trübung in der Normomastixkurve bis Grad V, keine Fällung.

### Biochemische Methoden

Das Gesamteiweiß wurde nach der Methode von Lowry (7) bestimmt. Der Variabilitätskoeffizient von Tag zu Tag (8) betrug 7%.

### Immunologische Methoden

Albumin und Immunglobulin G wurden mit der radialen Immundiffusion (9) bestimmt. Verwendet wurden Low-concentration-Partigen Immundiffusionsplatten der Behringwerke Marburg. Der Variabilitätskoeffizient von Tag zu Tag betrug: Albumin 6%, Immunglobulin G 15%.

### Statistische Methoden

Die Konzentrationen von Albumin und Immunglobulin G wurden als altersabhängige Größen aufgefaßt. Ihre Regression in bezug auf das Lebensalter wurde berechnet. Zusätzlich zu den Regressionsgeraden wurden die Vertrauensgrenzen für die entsprechenden Geradenparameter ermittelt. Auf diese Weise ergaben sich geschätzte Toleranzbereiche für zukünftige Werte in Form eines von hyperbelartigen Bögen eingeschlossenen Bandes um die Regressionsgerade. Formeln und eingehende Diskussion siehe i.c. (10).

Zweidimensionale Toleranzbereiche für die Merkmale Albumin- und Immunglobulin G-Konzentration wurden mit Hilfe der Streuungsellipse dargestellt (11, 12). Ferner wurde die Streuungsellipse für diejenigen Wertepaare errechnet, die auf das theoretische Lebensalter Null korrigiert worden waren, entsprechend der zuvor ermittelten Regression.

Es erschien zweckmäßiger, insbesondere für die Gewinnung mehrdimensionaler Normbereiche, alle gemessenen Größen gleichberechtigt in die Betrachtung einzubeziehen und aus allen gemeinsam eine Testgröße abzuleiten, die zu beurteilen gestattet, ob sich ein konkreter Wertesatz, ein Triplett aus Alter, Immunglobulin G- und Albumin-Konzentration, auffällig von dem Referenzkollektiv abhebt.

Zunächst wurden die einzelnen Meßwerte bezüglich Mittelwert und Standardabweichung standardisiert und mit  $u, v, w$  bezeichnet: von den Werten wurde der Mittelwert subtrahiert und

das Ergebnis durch die Standardabweichung dividiert. War  $n$  der Stichprobenumfang und wurde die Interkorrelationsmatrix der Größen  $u, v, w$  mit  $S$  bezeichnet, so diente als Testgröße die quadratische Form:

$$T^2 = (u, v, w) \cdot S^{-1} \cdot \begin{pmatrix} u \\ v \\ w \end{pmatrix} \quad (\text{Gl. 1})$$

Die Verteilung dieser Testgröße läßt sich unter gewissen Voraussetzungen durch die F-Verteilung berechnen (13).

Wählte man eine bestimmte Sicherheitswahrscheinlichkeit  $\beta$ , so war der kritische Grenzwert für die Testgröße  $T^2$  bei drei Variablen:

$$T_0^2 = \frac{3(N-1)}{N-3} F_{3, N-3}(\beta) \quad (\text{Gl. 2})$$

Bei unserem Kollektiv mit  $N = 326$  war für  $\beta = 95\%$ :

$$T_0^2 = \frac{3 \cdot 325}{323} \cdot 2,6326 = 7,947$$

und für  $\beta = 99\%$ :

$$T_0^2 = 11,60$$

Legte man die Werte des Kollektivs der Referenzpersonen zugrunde, so waren als erstes die Hilfsgrößen zu bilden:

$$u = \frac{\text{Alter} - 40,0}{15,577}$$

$$v = \frac{\text{IgG} - 22,27}{9,559}$$

$$w = \frac{\text{Albumin} - 193,3}{61,833}$$

Sodann ergab sich als Testgröße:

$$T^2 = 1,0239 u^2 + 1,5423 v^2 + 1,5347 w^2 - 0,2186 uv - 0,12943 uw - 1,7885 vw. \quad (\text{Gl. 3})$$

War im Einzelfall  $T^2 \leq 7,95$ , so galt demnach die Konstellation der Werte als unauffällig, bei  $T^2 > 11,60$  dagegen waren pathologische Veränderungen anzunehmen. Im Zwischenbereich  $7,95 < T^2 < 11,60$  galten die Werte als auffällig (Warnbereich).

Streng genommen setzte diese Auswertung voraus, daß alle vorkommenden Größen normalverteilt waren. Bei diesem Kollektiv ließen sich keine Abweichungen der gemessenen Werte von einer Normalverteilung nachweisen, so daß der Test eine gute Approximation an die realen Verhältnisse lieferte.

Die Rechnungen wurden durchgeführt mit dem Großrechner Telefunken TR 440 des Rechenzentrums der Universität Hamburg. Die Prüfgröße  $T_0^2$  für die Wertekombination einzelner Probanden wurde mit dem programmierbaren Taschenrechner Hewlett-Packard HP 65 berechnet.

## Ergebnisse

In der Abbildung 1 wird die Beziehung zwischen der Albumin-Konzentration des Liquors und dem Lebensalter untersucht. Die Wertepaare stammen von Referenzpersonen („Nicht-Kranken“). Ein linearer Zusammenhang deutet sich an; der Korrelationskoeffizient (Pearson) beträgt  $r = 0,126$  (signifikant auf dem 5%-Niveau). Der Vertrauensbereich für Schätzungen der Albumin-Konzentration auf Grund des Lebensalters (Abbildung 1, gestrichelt) ist sehr weit (Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha = 5\%$ ); die Variabilität ist stärker ausgeprägt an der oberen Grenze, die — eher noch als die untere — Bedeutung besäße für diagnostische Entscheidungen.

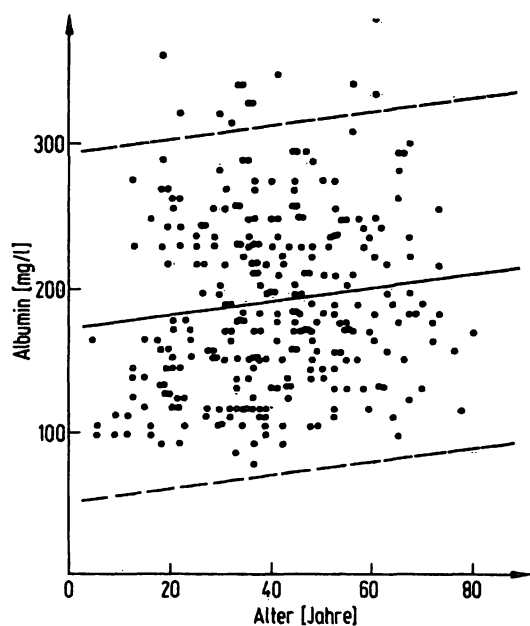


Abb. 1. Konzentration von Albumin in lumbal entnommenem Liquor cerebrospinalis, dargestellt in Abhängigkeit von dem Lebensalter der Probanden. Referenzpersonen („Nicht-Kranke“),  $n = 326$ . Ausgezogene Linie: Regressionsgerade  $y = 0,501 x + 173,270$ ; gestrichelt: Hyperbeln, die den Vertrauensbereich für Schätzungen der Konzentration von Albumin auf Grund des Lebensalters begrenzen ( $\alpha = 5\%$ ). Der Korrelationskoeffizient (Pearson) beträgt  $r = 0,126$  (signifikant auf dem 5%-Niveau).

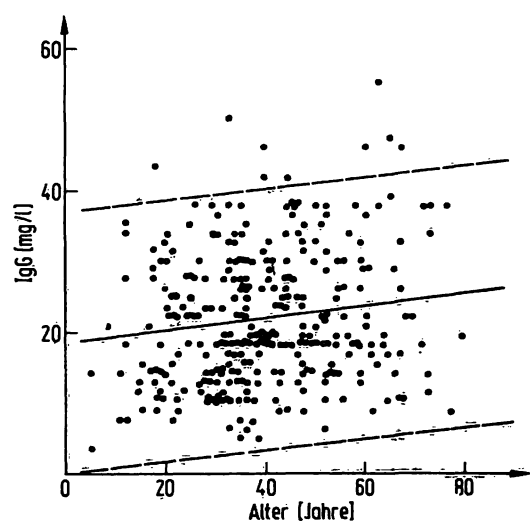


Abb. 2. Konzentration von Immunglobulin G in lumbal entnommenem Liquor cerebrospinalis, dargestellt in Abhängigkeit von dem Lebensalter der Probanden. Referenzpersonen („Nicht-Kranke“),  $n = 326$ , identisch mit denjenigen der Abbildung 1. Ausgezogene Linie: Regressionsgerade  $y = 0,088 x + 18,732$ ; gestrichelt: Hyperbeln, die den Vertrauensbereich für Schätzungen der Konzentration von Albumin auf Grund des Lebensalters begrenzen ( $\alpha = 5\%$ ). Der Korrelationskoeffizient (Pearson) beträgt  $r = 0,144$  (signifikant auf dem 1%-Niveau).

Ganz ähnlich ist der Zusammenhang zwischen der Immunglobulin G-Konzentration des Liquors und dem Lebensalter (Abb. 2); der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,144$  (signifikant auf dem 1%-Niveau).

Um einen Vergleich mit früher veröffentlichten Kollektiven (5) zu ermöglichen, ist in Tabelle 1 auch die Konzentration des Gesamteiweißes angegeben. Die Referenzpersonen wurden in Altersklassen geordnet. Die Bereiche  $\bar{x} \pm 2s$  könnten als altersspezifische Referenzbereiche dienen. Die Korrelation mit dem Lebensalter ist hochsignifikant.

In Liquorproben der Referenzpersonen korrelieren die Konzentrationen von Immunglobulin G und Albumin miteinander (12, 14–17). Wird die Korrelation in einer solchen Population von Wertepaaren mit Hilfe der Streuungsellipse (11) dargestellt, so umschließt diese Ellipse einen Toleranzbereich: Mit der vorgewählten Irrtumswahrscheinlichkeit liegen sämtliche Wertepaare der „in dieser Richtung unverdächtigen“ (18) Personen innerhalb des elliptischen, bivariaten Referenzbereichs (Abb. 3,  $\alpha = 5\%$ ).

Die Darstellung in Abbildung 3 berücksichtigt aber nicht, daß die Proben von Personen verschiedenen Alters

Tab. 1. Konzentrationen des Gesamteiweißes in lumbal entnommenem Liquor cerebrospinalis. Referenzpersonen („Nicht-Kranke“),  $n = 326$ , geordnet nach Altersklassen. — Die Konzentration des Gesamteiweißes korreliert mit dem Lebensalter. Der Korrelationskoeffizient (Pearson) beträgt  $r = 0,319$  (signifikant auf dem 0,1%-Niveau).

Lebensalter		Gesamteiweiß (mg/l)		
(Jahre)	n	$\bar{x}$	s	$\bar{x} \pm 2s$
0–10	5	282	19	244–320
11–20	29	363	65	233–493
21–30	49	380	69	242–518
31–40	92	392	78	236–548
41–50	68	414	58	298–530
51–60	47	435	71	293–577
61–70	24	418	65	288–548
71–80	10	424	63	298–550

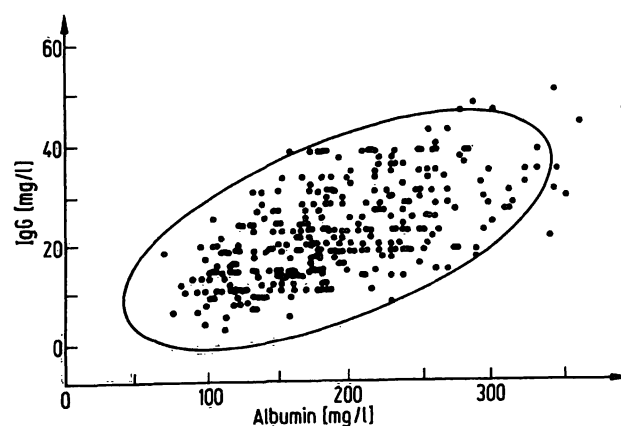


Abb. 3. Korrelation der Konzentrationen von Albumin und Immunglobulin G in lumbal entnommenem Liquor cerebrospinalis. Eingezeichnet ist die Streuungsellipse ( $\alpha = 5\%$ ). Referenzpersonen („Nicht-Kranke“),  $n = 326$ . Die Meßwerte der Ordinaten in den Abbildungen 1 und 2 ergeben die Wertepaare dieser Abbildung.

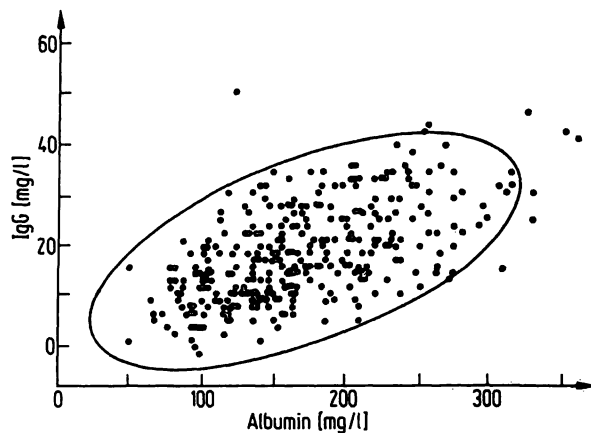


Abb. 4. Einfluß des Lebensalters auf die Wertepaare der Konzentrationen von Albumin und Immunglobulin G in lumbal entnommenem Liquor cerebrospinalis. Eingezeichnet ist die Streuungseellipse ( $\alpha = 5\%$ ). Die Meßwerte sind identisch mit denjenigen der Abbildung 3; sie wurden jedoch korrigiert auf das theoretische Lebensalter Null, entsprechend der Beziehung, die aus den Abbildungen 1 und 2 hervorgeht.

Tab. 2. Trivariate Wertung mit Hilfe der Gleichungen (Gl 2) und (Gl 3). Kombination von Variablen an der Grenze des Referenzbereiches. Beispiele für den Einfluß des Lebensalters. Die Prüfgröße  $T_0^2$  darf folgende Werte nicht überschreiten: 7,95 (Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha = 5\%$ , „Warngrenze“); 11,60 (Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha = 1\%$ , „klinische Grenze“).

Lfd. Nr.	Alter (Jahre)	Albu- min (mg/l)	IgG (mg/l)	Prüf- größe $T_0^2$	pathologisch verändert $\alpha = 5\%$	$\alpha = 1\%$
1	20	342	32	8,461	ja	nein
	40	342	32	6,096	nein	nein
	60	342	32	7,096	nein	nein
2	20	140	36	8,480	ja	nein
	40	140	36	6,535	nein	nein
	60	140	36	7,978	ja	nein
3	20	200	47	12,239	ja	ja
	40	200	47	9,840	ja	nein
	60	200	47	10,780	ja	nein

stammen (Abb. 1 und 2). In der Abbildung 4 sind die Konzentrationen von Immunglobulin G und von Albumin durch einen „Altersabzug“ einheitlich auf das Lebensalter Null korrigiert worden. Der jeweils notwendige Abzug ergibt sich aus der Regression in den Abbildungen 1 und 2. Der Vergleich zwischen den Abbildungen 3 und 4 zeigt deutlich, daß die Korrelation der Konzentrationen von Immunglobulin G und Albumin auch bei Berücksichtigung des Alters der Probanden erhalten bleibt. Wie zu erwarten, ändert die Korrektur der Meßwerte aber die Lage der Wertepaare, besonders deutlich zu sehen an der Grenze des elliptischen Referenzbereiches.

Diagnostische Entscheidungen sollten demnach das Lebensalter der Patienten berücksichtigen. Wünschenswert wäre ein Referenzbereich, der trivariat die Konzen-

trationen von Albumin und Immunglobulin G sowie das Lebensalter umschließt. Die graphische Darstellung dieses trivariaten Referenzbereiches – ähnlich der Abbildung 3 – wäre nicht sinnvoll für die Praxis. Vielmehr wird nach Normierung der Variablen mit Hilfe der Gleichung (Gl. 3) geprüft, ob die Kombination der Werte, wie sie bei einem bestimmten Patienten gefunden wurde, innerhalb des trivariaten Referenzbereiches liegt: Diese Prüfgröße darf 7,95 (Irrtumswahrscheinlichkeit 5%) oder 11,60 (Irrtumswahrscheinlichkeit 1%) nicht überschreiten. Sie wird im Laboratorium mit einem programmierbaren Rechner ermittelt und zusammen mit den Meßwerten angegeben. Beispiele für den Einfluß des Lebensalters auf diese Prüfgröße werden in Tabelle 2 aufgeführt.

## Diskussion

### Altersspezifische Normalwertbereiche

Die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis ändert sich mit dem Lebensalter. Diese Feststellung ist nicht neu. Genauere Erhebungen liegen vor für das Gesamteiweiß (5). Auch der Anteil der Fraktionen in der Liquelektrophorese ändert sich im Laufe des Lebens (19). Die Konzentration immunologisch bestimmter Proteinfractionen hängt ebenfalls ab von dem Lebensalter (Abb. 1 und 2).

Trotzdem wird das Lebensalter des Probanden kaum je für die diagnostische Wertung eines Liquorbefundes herangezogen. Diese scheinbare Nachlässigkeit ist begründet; denn die Veränderungen mit dem Alter sind nur gering (Tab. 1), so daß altersspezifische Normalwertbereiche die tägliche Praxis unnötig belasten würden.

Immerhin gehen auf diese Weise Informationen für die Wertung der Befunde verloren. Diese Informationen stehen regelmäßig zur Verfügung: die Bestimmung des Lebensalters kostet keinen zusätzlichen Meßaufwand. Darum ist die Suche nach einer Methode der Wertung, die das Lebensalter einschließt, besonders reizvoll.

### Multivariate Wertung

Die Abbildung 3 zeigt ein Beispiel für die bivariate Wertung. Hier wird mit Hilfe der Streuungseellipse die Information genutzt, die darin liegt, daß die beiden Variablen (Albumin, Immunglobulin G) miteinander korrelieren: In diesem Kollektiv der Referenzpersonen ist die Wahrscheinlichkeit äußerst gering, daß eine hohe Konzentration von Albumin ( $x + 2s$ ) gleichzeitig mit einer niedrigen Konzentration von Immunglobulin G ( $y - 2s$ ) vorkommt. Der Gewinn an Präzision in der Wertung ist demnach um so größer, je enger die Variablen miteinander korrelieren. Die diskriminierende Kraft der Korrelation überwiegt, obwohl nunmehr zwei Variabilitäten ( $s_x$  und  $s_y$ ) in die Wertung eingehen.

Soll als dritte Variable das Lebensalter herangezogen werden, so stehen die Informationen aus den Abbildungen 1 und 2 zur Verfügung. Sie gestatten, die Wertepaare der Abbildung 3 auf das Lebensalter Null zu extrapolieren: Die Streuungsellipse in der Abbildung 4 ist (im Vergleich zu derjenigen in der Abbildung 3) befreit von der Variabilität durch das Lebensalter. Sie könnte als Referenzbereich dienen für die Wertung von Meßwerten, die um einen „Altersabzug“ korrigiert wurden.

Sinnvoller ist die Angabe des zugehörigen, trivariaten Referenzbereiches. Er hat die Form eines Ellipsoids. Wird  $T^2$  nach Gleichung (Gl. 3) berechnet, so ist die Gleichung des Ellipsoids:  $T^2 = T_0^2$  mit  $T_0^2$  nach Gleichung (Gl. 2). Die Wertung der Befunde kann deshalb nicht mehr graphisch, sondern nur noch rechnerisch durchgeführt werden. Diese Auswertung setzt voraus, daß sämtliche Variablen normal verteilt sind. Sollen nicht-normal verteilte Variable in den multivariaten Referenzbereich einbezogen werden, so muß auf verteilungsfreie Verfahren zurückgegriffen werden.

### Erwägungen für die Praxis

Die multivariate Wertung verfolgt das Ziel, möglichst viel Information zusammenzutragen für die Präzisierung eines Referenzbereiches („Normalwertbereich“ (8)). Eine Korrelation, zumal wenn sie signifikant ist (im Sinne der Prüfung von *Pearson-r* gegen Null), enthält Information, die sich hierfür nutzen läßt. Die Kombinationen von Meßergebnissen in der Tabelle 2 mögen diesen Gesichtspunkt unterstreichen. Die Prüfgröße für die Wertung wurde ohne nennenswerten Arbeitsaufwand im Laborato-

rium mit einem programmierbaren Rechner ermittelt. Eine weitere Präzisierung des Referenzbereiches ist zu erwarten, wenn noch mehr Proben von Referenzpersonen untersucht worden sind. Dann soll außerdem geprüft werden, ob die Referenzbereiche nach Geschlechtern differenziert werden können, — einer Variablen, die ebenso wie das Lebensalter kostenfrei zur Verfügung steht. Für das Gesamteiß ließ sich in früher zusammengetragenen Kollektiven kein Unterschied zwischen den Geschlechtern nachweisen (5, 20, 21).

Je zuverlässiger ein Referenzbereich diskriminiert, desto wirksamer kann er die ärztliche Arbeit unterstützen. Die Diskriminierung an einer statistisch ermittelten „klinischen Grenze“ (22) kann allerdings diagnostische Entscheidungen nicht ersetzen, die in der Regel auf einer Konvergenz mehrerer Symptome und Befunde aufbauen (18, 23). Die methodisch bedingte Variabilität klinisch-chemischer Meßergebnisse (8) konnte erheblich reduziert werden. Nunmehr ist es vorwiegend die biologisch bedingte Variabilität, die eine noch zuverlässigere Wertung der Meßresultate behindert.

Multivariate Referenzbereiche bieten eine Möglichkeit, klinisch-chemische Befunde trotz der biologischen Variabilität zuverlässiger als bisher zu werten. Das hier vorgeschlagene Testverfahren besitzt den Vorteil, daß auch solche Wertekombinationen als pathologisch auffallen, bei denen die einzelnen Variablen innerhalb des eindimensionalen Normalbereiches ( $\bar{x} \pm 2s$ ) liegen. Die Wahrscheinlichkeit für einen Irrtum zweiter Art (Nichterkennen einer pathologischen Veränderung) wird verringert.

### Literaturverzeichnis

- Clark, C. L., Thompson, H. L., Beck, E. J. & Jacobson, W. (1951), *Amer. J. Dis. Child.* 81, 774–783.
- Ahlert, G., Brüscke, G., Dietze, F., Francke, H. & Haase, J. (1967), *Z. Altersforsch.* 20, 113–118.
- Bernhardt, W. (1977), *Der Kreatinahaushalt des Menschen*, S. 36–37, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Keating, F. R. jr., Jones, J. D., Elveback, L. R. & Randall, R. V. (1969), *J. Lab. Clin. Med.* 73, 825–834.
- Jung, P. R., Rieder, H. H. & Jetsch, C. (1973), *Klin. Wochenschr.* 51, 810–816.
- Siemers, H., Siegert, M. & Rating, D. (1975), *Neuropädiatrie* 6, 383–397.
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J. (1951), *J. Biol. Chem.* 193, 265–275.
- Büttner, H. (1973), in *Optimierung der Diagnostik* (Lang, H., Rick, W., Róka, L., Hrsg.) S. 233–241, Springer, Berlin–Heidelberg–New York.
- Augener, W. (1965), in *Proc. 12th Coll. Protides of the Biological Fluids* (Peeters, H., Hrsg.) S. 363–371, Elsevier, Amsterdam.
- Draper, N. R. & Smith, H. (1969), *Applied regression analysis*, John Wiley & Sons, New York–London–Sydney.
- Linder, A. (1964), *Statistische Methoden*, 4. Aufl., S. 173–185, Birkhäuser, Basel.
- Bernhardt, W. & Weisner, B. (1976), *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 14, 443–447.
- Anderson, T. W. (1958), *An introduction to multivariate statistical analysis*, S. 107, John Wiley & Sons, New York–London–Sydney.
- Gottesleben, H. & Bauer, H. (1967), *Germ. Med. Mth.* 12, 331–334.
- Link, H., Zetervall, O. & Blennow, G. (1972), *Z. Neurol.* 203, 119–132.
- Weisner, B., Schnedler, R. & Bernhardt, W. (1975), *Nervenarzt* 46, 532–538.
- Bock, E. (1973), *Scand. J. Immunol. Suppl.* 1, 111–124.
- Gross, R. (1969), *Medizinische Diagnostik-Grundlagen und Praxis*, S. 41–44, 81, Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg–New York.
- Müller-Jensen, A. & Bernhardt, W. (1973), *Nervenarzt* 44, 143–149.
- Rieder, H. P. & Wüthrich, R. (1962), *Klin. Wochenschr.* 40, 1070–1075.
- Arnold, F. (1966), *Schweiz. Med. Wochenschr.* 96, 1098–1103.
- Elveback, L. R., Guillier, C. L. & Keating, F. R. (1970), *J. Am. Med. Ass.* 211, 69–75.
- Janzen, R. (1970), *Entstehung von Fehldiagnosen*, S. 22–23, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Priv.-Doz. Dr. W. Bernhardt  
Neurologische Universitäts-  
Klinik und -Poliklinik  
Martinistr. 52  
D-2000 Hamburg 20

